

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WEHLAN, Helmut
Paul-Gesche-Strasse 1
D-10315 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 02 October 2000 (02.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9985	
International application No. PCT/DE99/04102	International filing date (day/month/year) 17 December 1999 (17.12.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address PAULITSCHKE, Manrico Schonensche Strasse 29 D-13189 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address PAULITSCHKE, Manrico Pistoriusstrasse 103 D-13186 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Jocelyne Rey-Millet Telephone No.: (41-22) 338.83.38
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

17 August 2000 (17.08.00)

International application No.

PCT/DE99/04102

Applicant's or agent's file reference

9985

International filing date (day/month/year)

17 December 1999 (17.12.99)

Priority date (day/month/year)

21 December 1998 (21.12.98)

Applicant

PAULITSCHKE, Manrico et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 July 2000 (20.07.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Maria Kirchner

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and
Administrative Instructions, Sections 402 and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WEHLAN, Helmut
Paul-Gesche-Strasse 1
D-10315 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 March 2000 (23.03.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9985	
International application No. PCT/DE99/04102	International filing date (day/month/year) 17 December 1999 (17.12.99)
Applicant CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH et al	

The applicant is hereby notified of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 20 March 2000 (20.03.00), the following priority claim has been corrected to read as follows:

DE 21 December 1998 (21.12.98) 198 60 286.3

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: , the following priority claim has been added:

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

3. ☐ As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:

4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**

- ☐ The applicant failed to respond to the invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.
☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(II).

5. ☐ In case where multiple priorities have been claimed, the above item(s) relate to the following priority claim(s):

6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report has not yet been issued).
☒ the designated Offices (which have already been notified of the receipt of the record copy).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Margret Fourné-Godbersen Telephone No. (41-22) 338.83.38
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9985	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 04102	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/12/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/12/1998
Anmelder CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/38

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61F C12M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X ✓	WO 97 49799 A (ADVANCED TISSUE SCIENCES INC) 31. Dezember 1997 (1997-12-31) Seite 3, Zeile 1 - Zeile 14 ---	1-16
X ✓	EP 0 320 441 A (SULZER AG) 14. Juni 1989 (1989-06-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 31 - Spalte 2, Zeile 43 Anspruch 1 ---	1-16
X ✓	WO 93 01843 A (UNIV LEICESTER) 4. Februar 1993 (1993-02-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3,7,9 -----	1-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/04102

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749799 A	31-12-1997	US 5792603 A AU 3581797 A CA 2261027 A EP 0927245 A	11-08-1998 14-01-1998 31-12-1997 07-07-1999
EP 0320441 A	14-06-1989	CH 675679 A AT 66581 T DE 3864500 A JP 2140159 A JP 2657081 B	31-10-1990 15-09-1991 02-10-1991 29-05-1990 24-09-1997
WO 9301843 A	04-02-1993	AU 2361792 A	23-02-1993

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9985	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/04102	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/38		
Anmelder CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Winger, R Tel. Nr. +49 89 2399 8129 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-7 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-21 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/04102

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-21
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1: WO 97 49799 A
D2: EP-A-0 320 441: in der Anmeldung erwähnt
D3: WO 93 01843 A: in der Anmeldung erwähnt
- 1.1 Dokument D1 offenbart in Anspruch 17 eine Methode zur Herstellung von vaskulären Transplantaten, bei der das Implantat in Kontakt mit einem flüssigen Medium steht und bei der das Transplantat während Besiedelung und/oder Wachstum physiologischen Bedingungen entsprechenden Scherkräften ausgesetzt ist. Die Scherkräfte werden dabei beispielsweise durch das Pumpen einer Flüssigkeit direkt durch das Transplantat erzeugt (Seite 10, Zeile 5), wobei geeignete Pumpen zur Erzeugung eines pulsierenden Flusses verwendet werden (Seite 4, Zeile 19). Die Flüssigkeit kann entweder Zellen oder Kulturmedium enthalten (Seite 4, Zeile 25).
- 1.2 Dokument D2 offenbart die Konditionierung von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoff-Trägern, wobei die mit Zellen beschichteten Trägerseiten einem pulsierenden Fluß einer Nährlösung ausgesetzt sind und die Fluß- bzw. Pulsationsgeschwindigkeit auf physiologische Werte gesteigert werden (Anspruch 1).
- 1.3 Dokument D3 offenbart eine Methode zur Herstellung eines Endothelialzellen-beschichteten Transplantats, wobei eine Zellsuspension in einem Kulturmedium mit dem Transplantat in Kontakt gebracht wird unter Aufrechterhaltung einer kleinen Scherkraft (Anspruch 1). Auf Seite 9 wird darauf hingewiesen, daß die Scherkraft auch durch Durchfluß erzeugt werden kann.
2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT):
- 2.1 Anspruch 1 bezieht sich auf kardiovaskuläre Prothesen, die durch eine Herstellungsmethode charakterisiert sind, bei der nach einer initial subkonfluenten Besiedlung die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden pulsativen Scherkräften erfolgt.

Der Gegenstand des Anspruches 1 sowie der abhängigen Ansprüche 2-16 scheint neu zu sein, da die in den Dokumenten D1-D3 nicht vorhandene, ansteigende Scherkraft direkten Einfluß auf Struktur und Funktion der Endothelzellen nimmt und damit bereits während des Wachstums Einfluß auf die Bildung eines konfluenten Endothelzellmonolayers bewirkt (vgl. Seite 2, Zeilen 24-27).

- 2.2 Anspruch 17 bezieht sich auf ein Verfahren zur Beschichtung von kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzellen, dadurch gekennzeichnet, daß nach einer initial subkonfluenten Besiedlung die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden pulsativen Scherkräften erfolgt.

Da keines der Dokumente D1-D3 die Verwendung von ansteigenden Scherkräften offenbart, scheint der Gegenstand des Anspruchs 17 sowie der abhängigen Ansprüche 18-21 neu zu sein.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

Anspruch 17 bezieht sich auf ein Verfahren zur Beschichtung von kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzellen, dadurch gekennzeichnet, daß nach einer initial subkonfluenten Besiedlung die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden pulsativen Scherkräften erfolgt. Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, unterscheidet sich davon dadurch, daß keine ansteigenden Scherkräfte verwendet werden.

Dieses unterscheidende Merkmal wurde jedoch schon für denselben Zweck in D2 verwendet (Figur 3). Der Fachmann würde es daher als übliche Vorgehensweise ansehen, das aufgeführte Merkmal mit Dokument 1 zu kombinieren. Der Gegenstand des Anspruchs 17 beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die abhängigen Ansprüche 18-21 scheinen keine weiteren Merkmale zu enthalten, die die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen.

Aus demselben Grund scheint auch der Gegenstand der Ansprüche 1-16 nicht erfinderisch zu sein.

Zudem scheint das Problem nicht gelöst zu sein, da es keine Hinweise auf die Ausbildung eines stabileren konfluenten Endothelzellmonolayers zu geben scheint.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT):

Der Gegenstand der Ansprüche 1-21, der sich auf kardiovaskuläre Prothesen bzw. deren Herstellung bezieht, ist gewerblich anwendbar.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

5. Die auf Seite 5 und 6 verwendete Einheit (dyn) ist in der internationalen Praxis nicht allgemein üblich und entspricht somit nicht den Erfordernissen der Regel 10.1 d) PCT.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

6. Die Merkmale der Ansprüche 14 und 15 werden in der Beschreibung nicht genannt. Die Ansprüche werden daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

Translation
09/868887

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9985	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/04102	International filing date (day/month/year) 17 December 1999 (17.12.99)	Priority date (day/month/year) 21 December 1998 (21.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/38		
Applicant CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 20 July 2000 (20.07.00)	Date of completion of this report 22 March 2001 (22.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/04102

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-7, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-21, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/04102

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-21	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. The following documents are referred to:**

D1: WO-A-97/49799

D2: EP-A-0 320 441 (cited in the application)

D3: WO-A-93/01843 (cited in the application)

1.1 Document D1 discloses (see Claim 17) a method for producing vascular grafts. The implant is in contact with a fluid medium, and during seeding and/or growth the graft is subject to shear forces which simulate physiological conditions. The shear forces are generated (for example) by the pumping of a fluid directly through the graft (page 10, line 5) using a pump designed to generate a pulsatile flow (page 4, line 19). The fluid may contain either cells or a culture medium (page 4, line 25).

1.2 Document D2 discloses the conditioning of plastic supports coated with living cells. The cell-coated sides of the supports are subject to a pulsatile flow of a nutrient solution, and the flow rate or pulsation rate is increased to physiological levels (Claim 1).

1.3 Document D3 discloses a method for producing a graft

coated with endothelial cells, wherein a cell suspension in a culture medium is brought into contact with the graft while maintaining a small shear force (Claim 1). On page 9 it is stated that the shear force may also be generated by a through-flow.

2. Novelty (PCT Article 33(2))

- 2.1 Claim 1 relates to cardiovascular prostheses characterised by a method of production in which, after initial sub-confluent seeding, a confluent monolayer is created by cell growth under the permanent influence of pulsatile shear forces which increase to physiological levels.

The subject matter of Claim 1 and of dependent Claims 2-16 appears to be novel because the increasing shear force, which is not described in documents D1 to D3, has a direct influence on the structure and function of the endothelial cells and therefore starts to affect the formation of a confluent monolayer of endothelial cells even during the growth stage (see page 2, lines 24-27).

- 2.2 Claim 17 relates to a method for coating cardiovascular prostheses with endothelial cells, characterised in that, after initial sub-confluent seeding, a confluent monolayer is created by cell growth under the permanent influence of pulsatile shear forces which increase to physiological levels.

Since documents D1 to D3 do not disclose the use of increasing shear forces, the subject matter of Claim 17 and of dependent Claims 18-21 appears to be novel.

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

Claim 17 relates to a method for coating cardiovascular prostheses with endothelial cells, characterised in that, after initial sub-confluent seeding, a confluent monolayer is created by cell growth under the permanent influence of pulsatile shear forces which increase to physiological levels. The closest prior art (document D1) differs in that it does not involve the use of increasing shear forces.

However, this distinguishing feature has already been used for the same purpose in document D2 (Figure 3). For a person skilled in the art it would be a routine procedure to combine this feature with the teaching of D1, and therefore the subject matter of Claim 17 does not involve an inventive step. Dependent Claims 18-21 do not appear to include any additional features that meet the PCT requirements relating to inventive step. For the same reason, the subject matter of Claims 1-16 does not appear to be inventive.

Moreover, the problem addressed does not appear to have been solved, since there do not seem to be any references to the formation of a more stable confluent endothelial cell monolayer.

4. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

The subject matter of Claims 1-21, which relate to cardiovascular prostheses and the production thereof, is industrially applicable.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 99/04102

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The unit of measurement quoted on pages 5 and 6 ("dyn") is not in general use in international practice and therefore contravenes PCT Rule 10.1(d).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/04102

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The features of Claims 14 and 15 are not mentioned in the description. The claims are therefore not supported by the description (PCT Article 6).

FRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

An
Wehlan, Helmut
Paul-Gesche-Str. 1
D-10315 BERLIN
GERMANY

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr) 20/04/2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
9985

WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/ 04102

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr) 17/12/1999

Anmelder

CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der Internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
 Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?
 Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?
 Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Gené 20,
 Telefonnr.: (41-22) 740.14.35


 Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.
3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
 Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis} bzw. 90^{ter} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

 Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

 Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Jaap Hurenkamp

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.
Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9985	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/04102	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/12/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/12/1998
Anmelder CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61L27/38

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61F C12M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 49799 A (ADVANCED TISSUE SCIENCES INC) 31. Dezember 1997 (1997-12-31) Seite 3, Zeile 1 - Zeile 14	1-16
X	EP 0 320 441 A (SULZER AG) 14. Juni 1989 (1989-06-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 31 - Spalte 2, Zeile 43 Anspruch 1	1-16
X	WO 93 01843 A (UNIV LEICESTER) 4. Februar 1993 (1993-02-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3, 7, 9	1-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/04/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

DE 99/04102

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9749799 A	31-12-1997	US 5792603 A AU 3581797 A CA 2261027 A EP 0927245 A	11-08-1998 14-01-1998 31-12-1997 07-07-1999
EP 0320441 A	14-06-1989	CH 675679 A AT 66581 T DE 3864500 A JP 2140159 A JP 2657081 B	31-10-1990 15-09-1991 02-10-1991 29-05-1990 24-09-1997
WO 9301843 A	04-02-1993	AU 2361792 A	23-02-1993

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Wehlan, Helmut
Paul-Gesche-Str. 1
D-10315 BERLIN
ALLEMAGNE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 22.03.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
9985

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE99/04102

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
17/12/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
21/12/1998

Anmelder
CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Exner, K

Tel. +49 89 2399-7826



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9985	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/04102	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/38		
Anmelder CELL-LINING GESELLSCHAFT FÜR ZELLKULTIVIERUNG MBH		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Winger, R Tel. Nr. +49 89 2399 8129



I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-7 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-21 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-21
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 49799 A

D2: EP-A-0 320 441: in der Anmeldung erwähnt

D3: WO 93 01843 A: in der Anmeldung erwähnt

- 1.1 Dokument D1 offenbart in Anspruch 17 eine Methode zur Herstellung von vaskulären Transplantaten, bei der das Implantat in Kontakt mit einem flüssigen Medium steht und bei der das Transplantat während Besiedelung und/oder Wachstum physiologischen Bedingungen entsprechenden Scherkräften ausgesetzt ist. Die Scherkräfte werden dabei beispielsweise durch das Pumpen einer Flüssigkeit direkt durch das Transplantat erzeugt (Seite 10, Zeile 5), wobei geeignete Pumpen zur Erzeugung eines pulsierenden Flusses verwendet werden (Seite 4, Zeile 19). Die Flüssigkeit kann entweder Zellen oder Kulturmedium enthalten (Seite 4, Zeile 25).
- 1.2 Dokument D2 offenbart die Konditionierung von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoff-Trägern, wobei die mit Zellen beschichteten Trägerseiten einem pulsierenden Fluß einer Nährlösung ausgesetzt sind und die Fluß- bzw. Pulsationsgeschwindigkeit auf physiologische Werte gesteigert werden (Anspruch 1).
- 1.3 Dokument D3 offenbart eine Methode zur Herstellung eines Endothelialzellen-beschichteten Transplantats, wobei eine Zellsuspension in einem Kulturmedium mit dem Transplantat in Kontakt gebracht wird unter Aufrechterhaltung einer kleinen Scherkraft (Anspruch 1). Auf Seite 9 wird darauf hingewiesen, daß die Scherkraft auch durch Durchfluß erzeugt werden kann.

2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT):

- 2.1 Anspruch 1 bezieht sich auf kardiovaskuläre Prothesen, die durch eine Herstellungsmethode charakterisiert sind, bei der nach einer initial subkonfluenten Besiedelung die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden pulsativen Scherkräften erfolgt.

Der Gegenstand des Anspruches 1 sowie der abhängigen Ansprüche 2-16 scheint neu zu sein, da die in den Dokumenten D1-D3 nicht vorhandene, ansteigende Scherkraft direkten Einfluß auf Struktur und Funktion der Endothelzellen nimmt und damit bereits während des Wachstums Einfluß auf die Bildung eines konfluenten Endothelzellmonolayers bewirkt (vgl. Seite 2, Zeilen 24-27).

- 2.2 Anspruch 17 bezieht sich auf ein Verfahren zur Beschichtung von kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzellen, dadurch gekennzeichnet, daß nach einer initial subkonfluenten Besiedlung die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden pulsativen Scherkräften erfolgt.

Da keines der Dokumente D1-D3 die Verwendung von ansteigenden Scherkräften offenbart, scheint der Gegenstand des Anspruchs 17 sowie der abhängigen Ansprüche 18-21 neu zu sein.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

Anspruch 17 bezieht sich auf ein Verfahren zur Beschichtung von kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzellen, dadurch gekennzeichnet, daß nach einer initial subkonfluenten Besiedlung die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden pulsativen Scherkräften erfolgt. Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, unterscheidet sich davon dadurch, daß keine ansteigenden Scherkräfte verwendet werden.

Dieses unterscheidende Merkmal wurde jedoch schon für denselben Zweck in D2 verwendet (Figur 3). Der Fachmann würde es daher als übliche Vorgehensweise ansehen, das aufgeführte Merkmal mit Dokument 1 zu kombinieren. Der Gegenstand des Anspruchs 17 beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die abhängigen Ansprüche 18-21 scheinen keine weiteren Merkmale zu enthalten, die die Erfordernisse des PCT in Bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen.

Aus demselben Grund scheint auch der Gegenstand der Ansprüche 1-16 nicht erfinderisch zu sein.

Zudem scheint das Problem nicht gelöst zu sein, da es keine Hinweise auf die Ausbildung eines stabileren konfluenten Endothelzellmonolayers zu geben scheint.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT):

Der Gegenstand der Ansprüche 1-21, der sich auf kardiovaskuläre Prothesen bzw. deren Herstellung bezieht, ist gewerblich anwendbar.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

5. Die auf Seite 5 und 6 verwendete Einheit (dyn) ist in der internationalen Praxis nicht allgemein üblich und entspricht somit nicht den Erfordernissen der Regel 10.1 d) PCT.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

6. Die Merkmale der Ansprüche 14 und 15 werden in der Beschreibung nicht genannt. Die Ansprüche werden daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, von der Beschreibung gestützt.

Rot hat ESchuck verbessert

Kardiovaskuläre Prothesen mit stabiler Endothelzell-Oberfläche

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft kardiovaskuläre Prothesen mit stabiler, durch Proliferation unter Scherstress erzeugter konfluenter Endothelzell-Oberfläche, die durch ein neuartiges Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers geschaffen werden. Unter dem Begriff kardiovaskuläre Prothesen werden dabei Gefäß- und Herzklappenprothesen

10

Verfahren zur blutkontaktseitigen Auskleidung von kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzellen sind bekannt, auch solche, bei denen das Erreichen eines konfluenten Endothelzellmonolayers durch Wachstum der Zellen unter statischen Bedingungen nach

15

initialer subkonfluenter Besiedlung oder durch eine direkte konfluente Besiedlung der isolierten Zellen (US-Patent 5334879) erfolgt. Dabei kann die Besiedlung unter schrittweiser und/oder permanenter Rotation wie auch statisch vorgenommen werden.

Implantate aus Zellkulturen können auch mittels einer resorbierbaren Trägerstruktur nach Ummantelung der Zellen (DE 43 06 661) sowohl als 3-dimensionales als auch als 2-

20

dimensionales Implantat hergestellt werden, wobei verschieden erzeugte Trägermaterialien möglich sind (WO 94/17841). In der Schrift EP 0320 441 wird ein Verfahren zum Konditionieren von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoffträgern beschrieben - die Anpassung an einen Scherstress soll erreicht werden. Dabei wird ein zeitlich unterbrochener Medienstrom verwendet - ein permanenter Scherstress wirkt nicht ein. Es handelt sich hierbei

25

um die Konditionierung des mit Zellen konfluent belegten Trägers und eine Gewöhnung der abgelagerten Zellen an den Scherstress, nicht um eine Adaption der Zellen bereits während ihres Teilungs- und Anheftungsprozesses.

Der Eintrag von Scherkräften ist auch Gegenstand der Schrift WO 93/01843. Es werden hiernach jedoch nur Scherkräfte sehr geringer Größe, vor allem aber radialer Orientierung,

30

eingetragen. Dabei erfolgt das Ansiedeln der Zellen unter statischen Bedingungen, bei einer 4-fachen Rotation der Prothese alle 20 min um jeweils 90° --- , und erst danach wird ein permanenter Scherstress sehr geringer Größe durch Rotation auf einem Roller (10 U/min) erzeugt.

Über die Bildung eines geschlossenen Zellmonolayers berichtet die Offenlegungsschrift

35

WO 94/25584. Dieser wird sofort bei der Ansiedlung erzeugt. Die initiale Adhäsion findet unter statischen Bedingungen statt. Danach erfolgt über mehr als 24 h die Inkubation des konfluent ausgesäten Monolayers, auch hier erfolgt die Anpassung der Zellen an physiologische Größen von Scherstress nicht während der Proliferation der Zellen. Im US-Patent 5634879 wird über ein Verfahren berichtet, das eine direkte Aussaat der Zellen auf die

Prothese nach der Isolation vorsieht, ohne das Ziel zu verfolgen, eine Anpassung der Zellen an einen erhöhten definierten Scherstress zu erhalten. Dabei werden die Zellen durch eine transversale Filtration der Suspension durch das Prothesenmaterial hindurch auf die innere Oberfläche aufgebracht. Eine geschlossene Kreislaufperfusion liegt nicht vor. Es erfolgt auch
 5 keine Proliferation unter definierten Strömungsbedingungen.

Der Nachteil der beschriebenen Erfindungen besteht darin, dass entweder das Proliferationsverhalten der Zellen unter statischen Bedingungen, bedingt durch eine veränderte Genexpression, eine verminderte Haftung der Zellen auf der Prothesenoberfläche zur Folge hat oder in vitro keine Bedingungen simuliert werden, die denen der in vivo
 10 Situation entsprechen.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, kardiovaskuläre Prothesen zu entwickeln, mit denen sich den genannten Nachteilen begegnen lässt.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass in kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzell-
 15 Oberfläche nach einer initial subkonfluenten Besiedlung der blutkontaktseitigen Oberfläche die Ausbildung eines konfluenten Monolayers erfolgt. Das geschieht durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden definierten pulsatischen Scherkräften mittels Umströmung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse in einem inneren Perfusionskreislauf und
 20 einer Benetzung der Prothesenaußenwand in einem äußeren Perfusionskreislauf bzw. durchströmbaren Medienreservoir.

Das Wesen der Erfindung liegt in einer Kombination aus bekannten (Verfahren zur Ausbildung eines konfluenten Monolayers auf der Oberfläche von kardiovaskulären Prothesen) und neuen Elementen (Anpassung der Endothelzellen an einen im
 25 Blutgefäßsystem lokal am Implantationsort vorhandenen hämodynamischen Scherstress), die sich gegenseitig beeinflussen und in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Gebrauchsvorteil und den erstrebten Erfolg ergeben, der darin liegt, dass der hämodynamische Scherstress direkten Einfluss auf Struktur und Funktion der Endothelzellen nimmt und damit bereits während ihres Wachstums (Zellteilungsphase) Einfluss auf die Bildung eines konfluenten
 30 Endothelzellmonolayers bewirkt.

Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass während der Ausbildung des konfluenten Endothelzellmonolayers durch Zellteilung die Zellpopulation bereits an Wandschubspannungen, wie sie in vivo zu beobachten sind, adaptiert wird, mit der Folge einer stabilen Haftung der Zellen auf der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche, welche für
 35 die langfristige strukturelle und funktionelle Wirksamkeit des Endothelzellmonolayers als Grenzschicht zwischen Prothesenoberfläche und dem strömenden Blut von entscheidender Bedeutung ist. Damit wird der Aufbau einer neuartigen Prothesenoberfläche erreicht, die vergleichbar mit der in vivo Auskleidung von Blutgefäßen ist und daraus folgend eine deutliche Reduzierung des Gerinnungsrisikos im Vergleich zu unbeschichteten oder nicht

konfluent mit Endothelzellen ausgekleideten Prothesen erreicht wird. Bereits bekannte Verfahren sind durch eine initiale und unter statischen Bedingungen erfolgende Besiedlung der Prothesenoberfläche gekennzeichnet, die nur kurzfristig und diskontinuierlich zum Austausch des Mediums unterbrochen wird (EP 0 320 441). Bekannt sind des weiteren
 5 Verfahren, in denen die Einstellung der Adhärenz der Zellen auf der Prothesenoberfläche immer mit der Ausbildung der unmittelbaren Konfluenz (WO 93/01843) einhergeht. Es erfolgt daher keine Proliferation der Endothelzellen unter permanentem Einwirken von definierten pulsatischen Scherkräften (WO 94/02584).

Die Erfindung gestattet u.a. eine Adaption der Zellen an verschiedene
 10 Wandschubspannungen unter Berücksichtigung der später im Implantat lokal auftretenden Scherkräfte in Abhängigkeit vom Implantationsort bereits vor der Implantation der Prothese in den Blutkreislauf.

Die ansteigenden Scherkräfte können mittels einer programmgesteuerten Pumpeinrichtung (7) erzeugt werden. Die mathematische Größe der ansteigenden Scherkräfte kann variabel und
 15 zeitlich unabhängig gewählt werden. Gemäß einer vorteilhaften Ausgestaltung lassen sich die mathematische Größe und der Endwert der Scherkräfte adäquat den physiologischen Bedingungen des Implantationsorts frei und zeitvariabel über eine Programmsteuerung wählen und ermöglichen damit die Ausbildung sowohl arterieller als auch venöser Gefäßprothesen (1) entsprechend der unterschiedlichen, in vivo auftretenden
 20 Wandschubspannungen und die Anpassung an pulsatile Strömungsbedingungen.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung kann die mathematische Größe der auftretenden Scherkräfte sowohl durch Variation der Pumpleistung als auch durch Variation der Größe des Querschnittes der verwendeten Pumpschläuche oder anderer Verbindungselemente außerhalb der Kammer sowie durch die geometrische Form und
 25 Ausführung der Kammer selbst eingestellt werden.

Der äußere Perfusionskreislauf (5') kann gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung im Gleich- oder Gegenstrom zum inneren Perfusionskreislauf (5), aber auch statisch betrieben werden. Beide Perfusionskreisläufe (5,5') können auch als nicht geschlossenes System arbeiten; sie führen gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung von einem
 30 Medienreservoir (6) in ein anderes Medienreservoir (6'), in dem das Medium, das die Prothese bereits durchströmt hat, aufgefangen wird. Dabei können beide Kreisläufe auch innerhalb der Kammer (2) nach Umströmung der Prothesenoberfläche zusammengeführt werden.

Innerer und äußerer Perfusionskreislauf können verschiedene Reservoirs oder ein und
 35 dasselbe Medienreservoir (6, 6') besitzen. Die Prothese kann sich im Medienreservoir selbst befinden, und dadurch können innerer und äußerer Perfusionskreislauf miteinander verbunden werden.

Die sich an die Besiedlung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche anschließende Ausbildung eines konfluenten Endothelzellmonolayers erfolgt mittels eines

Perfusionskreislaufs, dargestellt in Figur 1 und Figur 2. Er besteht aus einem inneren Perfusionskreislauf zur Umströmung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse im Inneren einer Perfusionskammer, wobei die Prothese mittels Adapter im Innenraum der Perfusionskammer befestigt und ausgerichtet wird und somit selbst einen Teil des inneren Perfusionskreislaufs bildet sowie aus einem äußeren Perfusionskreislauf zur äußeren Umströmung der Gefäßprothese in derselben Perfusionskammer, welche nach außen hin für beide Kreisläufe Verbindungen zu einer Pumpeinrichtung sowie zu den steril auswechselbaren Medienreservoirs, welche auch als Druckausgleichsbehälter fungieren, aufweisen.

- 10 Der äußere Perfusionskreislauf dient der Benetzung der Prothesenaußenseite, um ihr Austrocknen zu verhindern. Das Prothesenmaterial ist häufig von hoher Porosität und kann vor der Zellaussaat mit Fibrin oder anderen adhäsionsfördernden Substanzen durchtränkt werden. Eine optionale Perfusion verhindert den Aufbau möglicher Gradienten sowohl in der Medienzusammensetzung als auch des pH-Wertes an der und/oder durch die Prothesenwandung. Damit wird eine gradientenabhängige transversale Diffusion durch das Prothesenmaterial hindurch verhindert.

- Die Erfindung bezieht sich mithin auf durch ein neuartiges Verfahren erzeugte kardiovaskuläre Prothesen, gekennzeichnet durch die Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers auf der blutkontaktseitigen Oberfläche der Prothesen. Dabei erfolgt sowohl die initiale Besiedlung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche als auch das sich anschließende Wachstum der Endothelzellen zu einem konfluenten Monolayer unter dem permanenten Einfluss von Scherstress, welcher in zwei Etappen erzeugt wird: anfangs in der Besiedlungsphase zur Erzeugung eines subkonfluenten Endothelzellmonolayer durch die axiale Rotation der Kulturkammer sowie anschließend durch die Umströmung der Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse. Damit werden in vitro auf der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche Bedingungen geschaffen, die vergleichbar mit der in vivo Situation sind. Daraus folgend wird eine konfluente Endothelzellschicht mit hoher Qualität gebildet.

- Diese neuartigen kardiovaskulären Prothesen erzielen eine deutlich verbesserte Haftung der Zellen auf der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche und ermöglichen somit den Erhalt des Monolayers auch langfristig und unter erhöhten Scherstressbedingungen. Damit wird erstmalig eine deutliche Reduzierung des Gerinnungsrisikos im Vergleich zu unbeschichteten, nicht konfluent mit Endothelzellen ausgekleideten Prothesen wie auch zu Prothesen, die konfluent besiedelt wurden, aber eine unzureichende Haftung der Zellen auf der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche aufweisen, erreicht. Dieses Verfahren eignet sich für die Beschichtung sowohl von Herzklappen und Gefäßprothesen, wie sie in der kardiovaskulären Chirurgie zur Anwendung kommen, als auch von Stents.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, dass nach einer initial subkonfluenten Besiedlung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche die Ausbildung eines konfluenten

Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden definierten pulsatischen Scherkräften mittels Umströmung der Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse in einem inneren Perfusionskreislauf und einer Benetzung der Prothesenaußenwand in einem äußeren Perfusionskreislauf oder in einem durchströmbaren Medienreservoir erfolgt.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

Eine Polytetrafluorethylen-Bypass-Prothese (Fig. 1: 1) mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Länge von 15 cm wird mit Hilfe der Adapter (Fig. 1: 3,3'), die als Olive, Kegel mit Spannvorrichtung oder Spreizvorrichtung ausgebildet sind, am Innenraum der Perfusionskammer (Fig. 1: 2) befestigt und somit mit dem inneren Perfusionskreislauf (Fig. 1: 5) verbunden. Die pulsatile Strömung (0 – 3.500 ml/h Endothelzellkulturmedium) wird über eine Peristaltikpumpe, die von Hand oder programmgesteuert frei und zeitvariabel geregelt werden kann (Fig. 1: 7), erzeugt. Über die Schlauchanschlüsse (Fig. 1: 4,4'), die dezentral an den Seiten der Perfusionskammer angebracht sind, wird mit Silikonschläuchen der äußere Perfusionskreislauf (Fig. 1: 5') hergestellt, der im Gleichstrom zum inneren Kreislauf perfundiert wird. Die beiden Perfusionskreisläufe (Fig. 1: 5,5') verfügen jeweils über ein Reservoir (Fig. 1: 6,6'), das Endothelzellkulturmedium enthält und gleichzeitig als Druckausgleichsbehälter fungiert. Die Peristaltikpumpe (Fig. 1: 7) wird über Computer so gesteuert, dass die über eine pulsatile Strömung eingetragenen Scherkräfte in der Prothese über einen Zeitraum von 10 h von 0,01 auf 2,5 dyn/cm² ansteigen. Danach bleiben die Strömungsbedingungen bis zum Tag der Implantation konstant.

Anschließend wird die Kammer in steriler Umgebung geöffnet, und die konfluent mit Zellen beschichtete Prothese kann implantiert werden.

Beispiel 2:

Eine Dacron[®]-Bypass-Prothese (Fig. 1: 1) mit einem Durchmesser von 5 mm und einer Länge von 10 cm wird mit Hilfe der Adapter (Fig. 1: 3,3') am Innenraum der Perfusionskammer (Fig. 1: 2) befestigt und somit mit dem inneren Perfusionskreislauf (Fig. 1: 5) verbunden. Die pulsatile Strömung (0 – 7.000 ml/h Endothelzellkulturmedium) wird über eine Peristaltikpumpe, die von Hand oder programmgesteuert frei und zeitvariabel geregelt werden kann (Fig. 1: 7), erzeugt. Der äußere Perfusionskreislauf wird (Fig. 1: 5') mit Medium gefüllt und statisch betrieben. Die beiden Perfusionskreisläufe (Fig. 1: 5,5') verfügen über ein gemeinsames Reservoir, das Endothelzellkulturmedium enthält und gleichzeitig als

Druckausgleichsbehälter dient. Verwendung finden hierbei expandierbare Blutbeutel der Materialien Ethylenvinylacetat-M (EVAM) oder Polyvinylchlorid (PVC).

Die Peristaltikpumpe (Fig. 1: 7) wird über Computer so gesteuert, dass die über eine pulsatile Strömung eingetragenen Scherkräfte in der Prothese über einen Zeitraum von 24 h von 0,01 auf 5 dyn/cm² ansteigen. Danach bleiben die Strömungsbedingungen bis zum Tag der Implantation konstant.

Anschließend wird die Kammer in steriler Umgebung geöffnet, und die konfluent mit Zellen beschichtete Prothese kann implantiert werden.

10 Beispiel 3:

Eine Polytetrafluorethylen-Gefäßprothese (Fig. 1: 1) mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Länge von 12 cm wird mit Hilfe eines Adapters im Innenraum des Medienreservoirs, das somit den äußeren Perfusionskreislauf darstellt, befestigt. Die pulsatile Strömung (0 – 7.000 ml/h Endothelzellkulturmedium) wird über eine Peristaltikpumpe, die von Hand oder programmgesteuert frei und zeitvariabel geregelt werden kann (Fig. 1: 7), erzeugt, wobei der Innendurchmesser der Pumpschläuche variabel ist. Die Peristaltikpumpe (Fig. 1: 7) wird über Computer so gesteuert, dass die über eine pulsatile Strömung eingetragenen Scherkräfte in der Prothese über einen Zeitraum von 24 h von 0,01 auf 5 dyn/cm² ansteigen. Danach bleiben die Strömungsbedingungen bis zum Tag der Implantation konstant.

Anschließend wird die Kammer in steriler Umgebung geöffnet, und die konfluent mit Zellen beschichtete Prothese kann implantiert werden.

Beispiel 4:

Eine Polytetrafluorethylen-Bypass-Prothese (Fig. 1: 1) mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Länge von 4 cm wird mit Hilfe der Adapter (Fig. 1: 3,3'), die als Olive, Kegel mit Spannvorrichtung oder Spreizvorrichtung ausgebildet sind, am Innenraum der Perfusionskammer (Fig. 1: 2) befestigt und somit mit dem inneren Perfusionskreislauf (Fig. 1: 5) verbunden. Die pulsatile Strömung (0 – 3.500 ml/h Endothelzellkulturmedium) wird über eine Peristaltikpumpe, die von Hand oder programmgesteuert frei und zeitvariabel geregelt werden kann (Fig. 1: 7), erzeugt. Über die Schlauchanschlüsse (Fig. 1: 4,4'), die dezentral an den Seiten der Perfusionskammer angebracht sind, wird mit Silikonschläuchen der äußere Perfusionskreislauf (Fig. 1: 5') hergestellt, der im Gegenstrom zum inneren Kreislauf perfundiert wird. Hierbei erfolgt die Perfusion eines oder beider Kreisläufe in einem nicht geschlossenen System. Dabei strömt Medium von einem als Vorrat dienenden Medienreservoir in ein anderes, als Auffangbehälter dienendes Reservoir.

Die Peristaltikpumpe (Fig. 1: 7) wird über Computer so gesteuert, dass die über eine pulsatile Strömung eingetragenen Scherkräfte in der Prothese über einen Zeitraum von 10 h

von 0,01 auf 2,5 dyn/cm² ansteigen. Danach bleiben die Strömungsbedingungen bis zum Tag der Implantation konstant.

Anschließend wird die Kammer in steriler Umgebung geöffnet, und die konfluent mit Zellen beschichtete Prothese kann implantiert werden.

5

Beispiel 5:

Eine Herzklappenprothese (Fig. 1: 1) wird mit Hilfe eines Adapters (Fig. 1: 3) am Innenraum der Perfusionskammer (Fig. 1: 2) befestigt und somit mit dem inneren Perfusionskreislauf (Fig. 1: 5) verbunden. Die pulsatile Strömung (0 – 7.000 ml/h
10 Endothelzellkulturmedium) wird über eine Peristaltikpumpe, die von Hand oder programmgesteuert frei und zeitvariabel geregelt werden kann (Fig. 1: 7), erzeugt. Der äußere Perfusionskreislauf wird (Fig. 1: 5') im Gleichstrom perfundiert. Nach Umströmung der Herzklappenprothese vereinigen sich beide Perfusionskreisläufe im Inneren der Kammer (2) bis zum Verlassen derselben. Die beiden Perfusionskreisläufe (Fig. 1: 5,5') verfügen über ein
15 gemeinsames Reservoir, das Endothelzellkulturmedium enthält und gleichzeitig als Druckausgleichsbehälter dient. Verwendung finden hierbei expandierbare Blutbeutel der Materialien Ethylenvinylacetat-M (EVAM) oder Polyvinylchlorid (PVC).

Die Peristaltikpumpe (Fig. 1: 7) wird über Computer so gesteuert, dass die über eine pulsatile Strömung eingetragenen Scherkräfte in der Prothese über einen Zeitraum von 24 h
20 von 0,01 auf 5 dyn/cm² ansteigen. Danach bleiben die Strömungsbedingungen bis zum Tag der Implantation konstant.

Anschließend wird die Kammer (2) in steriler Umgebung geöffnet, und die konfluent mit Zellen beschichtete Prothese kann implantiert werden.

25

Figuren

Figur 1 zeigt den schematischen Aufbau eines geschlossenen Perfusionssystems. Hauptelement bildet die Kammer (2), die über die Schlauchanschlüsse (4,4') zum inneren Kreislauf (5) als auch zum äußeren Kreislauf (5') mit der Pumpeinrichtung (7) sowie den
30 zugehörigen Medienreservoir (6,6') verbunden ist. Der innere Kreislauf wird durch die über die Adapter (3,3') in der Kammer fixierte Gefäßprothese (1) geschlossen. Die dargestellten Pfeile symbolisieren die Strömungsrichtung des perfundierenden Mediums, wobei in dieser Darstellung eine Perfusion beider Kreisläufe in Gleichstrom erfolgt.

Figur 2 zeigt den schematischen Aufbau eines Perfusionssystems gemäß Figur 1, jedoch erfolgt hier die Perfusion nicht mittels zweier geschlossener Kreisläufe, sondern von einem Medienreservoir (6) in ein anderes Medienreservoir (6'), in dem das Medium, das die
35 Prothese bereits durchströmt hat, aufgefangen wird.

Bezugszeichen

- 1 - kardiovaskuläre Prothese
- 2 - Kammer
- 3,3' - Adapter
- 5 4,4' - Schlauchanschluss
- 5 - innerer Kreislauf
- 5' - äußerer Kreislauf
- 6,6' - Medienreservoir
- 7 - Pumpe

Patentansprüche

1. Kardiovaskuläre Prothesen mit Endothelzell-Oberfläche, herstellbar dadurch, dass nach
5 einer initial subkonfluenten Besiedlung der blutkontaktseitigen Oberfläche die
Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter
Einwirkung von bis auf physiologische Werte ansteigenden definierten pulsatischen
Scherkräften mittels Umströmung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche längs der
Prothesenhauptachse in einem inneren Perfusionskreislauf und einer Benetzung der
10 Prothesenaußenwand in einem äußeren Perfusionskreislauf oder in einem
durchströmbaren Medienreservoir erfolgt.
2. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
15 ansteigenden Scherkräfte mittels einer programmgesteuerten Pumpeinrichtung (7) erzeugt
werden.
3. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die
20 mathematische Größe der ansteigenden Scherkräfte variabel und zeitlich unabhängig
gewählt werden kann.
4. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die
25 mathematische Größe und der Endwert der Scherkräfte adäquat den physiologischen
Bedingungen des Implantationsorts frei und zeitvariabel über eine Programmsteuerung
gewählt werden können.
5. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die
30 mathematische Größe der auftretenden Scherkräfte sowohl durch Variation der
Pumpleistung als auch durch Variation der Größe des Querschnittes der verwendeten
Pumpschläuche oder anderer Verbindungselemente außerhalb der Kammer sowie durch
die geometrische Form und Ausführung der Kammer selbst eingestellt werden kann.
6. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1 bis 5, herstellbar mittels eines
35 Perfusionskreislaufs, bestehend aus einem inneren Perfusionskreislauf (5) zur
Umströmung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse
im Inneren der Kammer (2), wobei die Prothese (1) mittels Adapter (3,3') im Innenraum
befestigt wird und somit selbst den inneren Perfusionskreislauf (5) bildet sowie einem
äußeren Perfusionskreislauf (5') zur äußeren Umströmung der Prothese (1) in derselben
Kammer (2), welche nach außen hin für beide Kreisläufe (5,5') Verbindungen zu einer

Pumpeinrichtung (7) sowie den Medienreservoir (6,6'), welche auch als Druckausgleichsbehälter fungieren, aufweist.

- 5 7. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1 bis 6, herstellbar mittels eines Perfusionskreislaufs, bestehend aus einem inneren Perfusionskreislauf (5) zur Umströmung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse im Inneren der Kammer (2), wobei die Prothese (1) mittels eines Adapters (3,) im Innenraum befestigt wird und somit selbst den inneren Perfusionskreislauf (5) bildet sowie einem äußeren, sich mit dem inneren Perfusionskreislauf (5) nach Umströmen der 10 Prothese (1) im Inneren der Kammer (2) vereinigenden Perfusionskreislauf (5') zur äußeren Umströmung der Prothese (1) in derselben Kammer (2), welche nach außen hin für beide Kreisläufe (5,5') Verbindungen zu einer Pumpeinrichtung (7) sowie den Medienreservoir (6,6'), welche auch als Druckausgleichsbehälter fungieren, aufweist.
- 15 8. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass der äußere Perfusionskreislauf (5') im Gleich- oder Gegenstrom zum inneren Perfusionskreislauf (5), aber auch statisch betrieben werden kann.
- 20 9. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Perfusionskreisläufe von einem Medienreservoir (6) in ein anderes Medienreservoir (6') führen, in dem das Medium, das die Prothese bereits durchströmt hat, aufgefangen wird.
- 25 10. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass innerer und äußerer Perfusionskreislauf verschiedene Medienreservoir (6,6') besitzen.
- 30 11. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Prothese sich im Medienreservoir selbst befindet und dadurch innerer und äußerer Perfusionskreislauf miteinander verbunden sind.
12. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Medienreservoir (6,6') aus expandierbaren Blutbeuteln der Materialien PVC oder EVAM bestehen.
- 35 13. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausführung der Adapter (3,3') zur Befestigung der Prothese (1) als Olive, Kegel mit Spannvorrichtung oder als Spreizelement möglich ist.

14. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6, 7 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Länge der einzuspannenden Prothese durch die konstruktive Auslegung mindestens eines Abschlussteils mit dem Adapter (3 oder 3') der Kammer (1) variiert werden kann.
- 5 15. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (2) aus einem durchsichtigen Material gefertigt wird.
16. Kardiovaskuläre Prothesen nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Prothese eine Gefäßprothese, eine Herzklappenprothese oder ein Stent verwendet wird.
- 10 17. Verfahren zur Beschichtung von kardiovaskulären Prothesen mit Endothelzellen nach Anspruch 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass nach einer initial subkonfluenten Besiedlung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche die Ausbildung eines konfluenten Monolayers durch Wachstum der Zellen unter permanenter Einwirkung von bis auf
- 15 physiologische Werte ansteigenden definierten pulsatischen Scherkräften mittels Umströmung der blutkontaktseitigen Prothesenoberfläche längs der Prothesenhauptachse in einem inneren Perfusionskreislauf und einer Benetzung der Prothesenaußenwand in einem äußeren Perfusionskreislauf oder in einem durchströmbaren Medienreservoir erfolgt.
- 20 18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass
- a) die ansteigenden Scherkräfte mittels einer programmgesteuerten Pumpeinrichtung (7) erzeugt werden
- b) die mathematische Größe der ansteigenden Scherkräfte variabel und zeitlich unabhängig gewählt werden kann
- 25 c) die mathematische Größe und der Endwert der Scherkräfte adäquat den physiologischen Bedingungen des Implantationsorts frei und zeitvariabel über eine Programmsteuerung gewählt werden können
- d) die mathematische Größe der auftretenden Scherkräfte sowohl durch Variation der
- 30 Pumpleistung als auch durch Variation der Größe des Querschnittes der verwendeten Pumpschläuche oder anderer Verbindungselemente außerhalb der Kammer sowie durch die geometrische Form und Ausführung der Kammer selbst eingestellt werden kann.
- 35 19. Verfahren nach Anspruch 17 und 18, dadurch gekennzeichnet, dass in einem inneren Perfusionskreislauf (5) zur Durchströmung des Protheseninnenraums längs der Prothesenhauptachse im Inneren der Kammer (2) die Prothese (1) mittels Adapter (3,3') im Innenraum befestigt wird und somit selbst den inneren Perfusionskreislauf (5) bildet und dass ein äußerer Perfusionskreislauf (5') zur äußeren Umströmung der Prothese (1) in

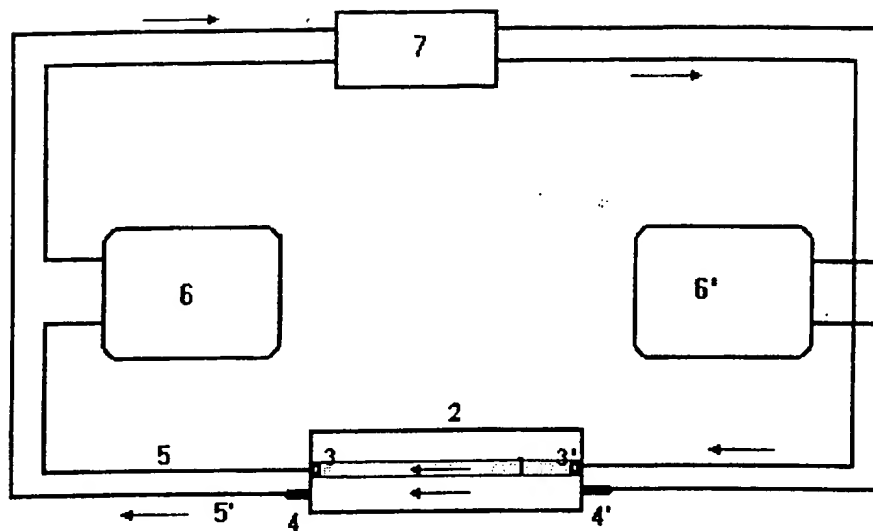
derselben Kammer (2), welche nach außen hin für beide Kreisläufe (5,5') Verbindungen zu einer Pumpeinrichtung (7) sowie den Medienreservoirien (6,6'), welche auch als Druckausgleichsbehälter fungieren, vorhanden ist.

- 5 20. Verfahren nach Anspruch 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass
- a) der äußere Perfusionskreislauf (5') im Gleich- oder Gegenstrom zum inneren Perfusionskreislauf (5), aber auch statisch betrieben werden kann
 - b) beide Perfusionskreisläufe (5,5') nicht als geschlossenes System arbeiten, sondern von einem Medienreservoir (6) in ein anderes Medienreservoir (6') führen, in dem das
10 Medium, das die Prothese bereits durchströmt hat, aufgefangen wird
 - c) innerer und äußerer Perfusionskreislauf verschiedene Medienreservoirie oder ein und dasselbe Medienreservoir (6,6') besitzen
 - d) beide Perfusionskreisläufe (5,5') sich nach Umströmen der Prothese (1) in Inneren der
15 Kammer (2) vereinigen, aber in getrennten Perfusionskreisläufen (5,5') die Kammer (2) verlassen.
21. Verfahren nach Anspruch 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Prothese sich im Medienreservoir selbst befindet und dadurch innerer und äußerer Perfusionskreislauf miteinander verbunden sind.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft kardiovaskuläre Prothesen mit stabiler, durch Proliferation unter Scherstress erzeugter konfluenter Endothelzell-Oberfläche, die durch ein neuartiges Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers geschaffen werden. Die erfindungsgemäßen kardiovaskulären Prothesen erzielen eine deutlich verbesserte Haftung der Zellen auf der Oberfläche der Prothese und ermöglichen somit den Erhalt des Monolayers auch langfristig und unter erhöhten Scherstressbedingungen. Damit wird erstmalig eine deutliche Reduzierung des Gerinnungsrisikos im Vergleich zu unbeschichteten, nicht konfluent mit Endothelzellen ausgekleideten Prothesen wie auch zu Prothesen, die konfluent besiedelt wurden, aber eine unzureichende Haftung der Zellen auf der Oberfläche aufweisen, erreicht.

1 / 1

Figur 1**Figur 2**